Machine Translated by Google

Pneumokok 7-valent konjugatvaccine (Difteri CRM197 Protein) Prevnar® KUN TIL BRUG FOR PÆDRINER

Kun på recept

Kun til intramuskulær injektion

BESKRIVELSE

Pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein), Prevnar-opløsning af saccharider af ®, er en steril kapselantigener fra *Streptococcus pneumoniae* serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F individuelt konjugeret til difteri CRM197- protein. Hver serotype dyrkes i sojapeptonbouillon. De individuelle polysaccharider oprenses ved centrifugering, udfældning, ultrafiltrering og søjlekromatografi. Polysacchariderne aktiveres kemisk for at danne saccharider, som konjugeres direkte til proteinbæreren CRM197 for at danne glykokonjugatet. Dette udføres ved reduktiv aminering. CRM197 er en ikke-toksisk variant af difteritoksin isoleret fra kulturer af *Corynebacterium diphtheriae*-stammen C7 (ÿ197) dyrket i et medium baseret på casaminosyrer og gærekstrakt. CRM197 renses ved ultrafiltrering, ammoniumsulfatudfældning og ionbytningskromatografi. De individuelle glykokonjugater renses ved ultrafiltrering og søjlekromatografi og analyseres for saccharid-proteinforhold, molekylstørrelse, frit saccharid og frit protein.

De individuelle glykokonjugater sammensættes for at formulere vaccinen Prevnar®. Den formulerede vaccines styrke bestemmes ved kvantificering af hvert af saccharidantigenerne og af forholdet mellem saccharid og protein i de individuelle glykokonjugater.

Prevnar® fremstilles som et flydende præparat. Hver dosis på 0,5 ml er formuleret til at indeholde: 2 ÿg af hvert saccharid for serotyperne 4, 9V, 14, 18C, 19F og 23F, og 4 ÿg serotype 6B pr. dosis (16 ÿg total saccharid); cirka 20 ÿg CRM197 -bærerprotein; og 0,125 mg aluminium pr. 0,5 ml dosis som aluminiumfosfatadjuvans.

Efter omrystning er vaccinen en homogen, hvid suspension.

KLINISK FARMAKOLOGI *S. pneumoniae* er en vigtig årsag til sygelighed og dødelighed hos personer i alle aldre verden over. Organismen forårsager invasive infektioner, såsom bakteriæmi og meningitis, samt lungebetændelse og øvre luftvejsinfektioner, herunder mellemørebetændelse og bihulebetændelse. Hos børn ældre end 1 måned er *S. pneumoniae* den mest almindelige årsag til invasiv sygdom.1 Data fra samfundsbaserede undersøgelser udført mellem 1986 og 1995 viser, at den samlede årlige forekomst af invasiv pneumokoksygdom i USA (USA) er anslået til 10 til 30 tilfælde pr. 100.000 personer, med den højeste risiko hos børn under eller lig med 2 år (140 til 160 tilfælde pr. 100.000 personer).2,3 Børn i gruppebørnepasning har en øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.4,5 Immunkompromitterede personer med neutropeni, aspleni, seglcelleanæmi, forstyrrelser i komplement- og humoral immunitet, human immundefektvirus (HIV)-infektioner eller kronisk underliggende sygdom har også en øget risiko for invasiv pneumokoksygdom.5 *S. pneumoniae* er den mest almindelige årsag til bakteriel

Machine Translated by Google

meningitis i USA.1 Den årlige forekomst af pneumokokmeningitis hos børn mellem 1 og 23 måneder er cirka 7 tilfælde pr. 100.000 personer.1 Pneumokokmeningitis i barndommen er blevet forbundet med 8% dødelighed og kan resultere i neurologiske følgevirkninger (25%) og høretab (32%) hos overlevende.6

Akut mellemørebetændelse (AOM) er en almindelig børnesygdom, hvor mere end 60 % af børn oplever en episode inden de fylder et år, og mere end 90 % af børnene oplever en episode inden de fylder 5 år. Før introduktionen af Prevnar® i USA i år 2000 blev cirka 24,5 millioner besøg på ambulant pleje og 490.000 procedurer for myringotomi med sondeplacering tilskrevet mellemørebetændelse årligt.7,8 Den højeste forekomst af AOM er i alderen 6 til 18 måneder.9 Mellemørebetændelse er mindre almindelig, men forekommer hos ældre børn. I en overvågningsrapport fra 1990 foretaget af Centers for Disease Control and Prevention (CDC) var mellemørebetændelse den mest almindelige sygdomsdiagnose hos børn i alderen 2-10 år.10 Komplikationer ved AOM omfatter vedvarende mellemøreeffusion, kronisk mellemørebetændelse, forbigående høretab eller taleforsinkelser, og hvis de ikke behandles, kan de føre til mere alvorlige sygdomme såsom mastoiditis og meningitis. *S. pneumoniae* er en vigtig årsag til akut otitis media (AOM). Det er den bakterielle patogen, der oftest isoleres fra mellemørevæske, identificeret i 20 % til 40 % af mellemørevæskekulturer i AOM.11,12 Pneumokok-otitis media er forbundet med højere feberrater og er mindre tilbøjelig til at forsvinde spontant end AOM på grund af enten ikke-typebestemt *H. influenzae* eller *M. catarrhalis.13,14* Før introduktionen af Prevnar® tegnede de syv serotyper indeholdt i vaccinen sig for cirka 60 % af AOM forårsaget af *S. pneumoniae* (12 %-24 % af alle AOM).15

Det præcise bidrag fra *S. pneumoniae* til lungebetændelse i børn er ukendt, da det ofte ikke er muligt at identificere de forårsagende organismer. I studier af børn under 5 år med samfundserhvervet lungebetændelse, hvor diagnosen blev forsøgt stillet ved hjælp af serologiske metoder, antigentest eller dyrkningsdata, blev 30 % af tilfældene klassificeret som bakteriel lungebetændelse, og 70 % af disse (21 % af den samlede samfundserhvervede lungebetændelse) viste sig at skyldes *S. pneumoniae.*[16]

I det seneste årti er andelen af *S. pneumoniae* -isolater, der er resistente over for antibiotika, steget i USA og på verdensplan. I et amerikansk multicenterovervågningsstudie var prævalensen af penicillin- og cephalosporin-ikke-følsomme (mellem eller høj resistens) invasive sygdomsisolater fra børn henholdsvis 21 % (spændvidde <5 % til 38 % blandt centre) og 9,3 % (spændvidde 0 %-18 %). I løbet af den 3-årige overvågningsperiode (1993-1996) var der en stigning på 50 % i penicillin-ikke-følsomme *S. pneumoniae* (PNSP)-stammer og en tredobling af cephalosporin-ikke-følsomme stammer.5 Selvom pneumokokker generelt er mindre almindelige end PNSP, er der også observeret pneumokokker, der er resistente over for makrolider og trimethoprim-sulfamethoxazol. Fremmøde i dagpleje, en historie med øreinfektion og en nylig historie med antibiotikaeksponering er også blevet forbundet med invasive infektioner med PNSP hos børn i dødelighed forbundet[4,5] med PNSP-stammer.5,6 alderen 2 til 59 måneder. Der har ikke været nogen forskel i Imidlertid reviderede American Academy of Pediatrics (AAP) retningslinjerne for antibiotikabehandling i 1997 som reaktion på den øgede forekomst af antibiotikaresistente pneumokokker.17

Omtrent 90 serotyper af *S. pneumoniae* er blevet identificeret baseret på antigene forskelle i deres kapsulære polysaccharider. Fordelingen af serotyper, der er ansvarlige for sygdommen, varierer med alder og geografisk placering.18

Machine Translated by Google

Serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F har været ansvarlige for cirka 80 % af invasiv pneumokoksygdom hos børn under 6 år i USA.15 Disse 7 serotyper tegnede sig også for 74 % af PNSP og 100 % af pneumokokker med høj penicillinresistens isoleret fra børn under 6 år med invasiv sygdom under en overvågning foretaget af CDC i 1993-1994.19

Resultater af kliniske evalueringer

Effektivitet mod invasiv sygdom Effektiviteten blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet klinisk forsøg i en multietnisk population på Northern California Kaiser Permanente (NCKP) fra oktober 1995 til 20. august 1998, hvor 37.816 spædbørn blev randomiseret til at modtage enten Prevnar® eller en kontrolvaccine (en meningokok gruppe C-konjugatvaccine [MnCC] under forsøg) i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. Prevnar® blev administreret til 18.906 børn, og kontrolvaccinen til 18.910 børn.

Rutinemæssigt anbefalede vacciner blev også administreret, og disse blev ændret under forsøget for at afspejle ændrede anbefalinger fra AAP og Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). En planlagt interimanalyse blev udført ved akkumulering af 17 tilfælde af invasiv sygdom forårsaget af vaccinetypen *S. pneumoniae* (august 1998). Supplerende endepunkter til evaluering af effekt mod pneumokoksygdom blev også vurderet i dette forsøg.

Invasiv sygdom blev defineret som isolering og identifikation af *S. pneumoniae* fra normalt sterile kropsområder hos børn, der præsenterede med en akut sygdom forenelig med pneumokoksygdom. Ugentlig overvågning af lister over kulturer fra NCKP Regional Microbiology-databasen blev udført for at sikre fastlæggelse af alle tilfælde. Det primære endepunkt var effekt mod invasiv pneumokoksygdom forårsaget af vaccineserotyper. Protokolanalysen af det primære endepunkt omfattede tilfælde, der forekom ÿ14 dage efter den tredje dosis. Intent-to-treat (ITT)-analysen omfattede alle tilfælde af invasiv pneumokoksygdom forårsaget af vaccineserotyper hos børn, der modtog mindst én dosis vaccine. Sekundære analyser af effekt mod al invasiv pneumokoksygdom, uanset serotype, blev også udført i henhold til disse samme protokol- og ITT-definitioner. Resultaterne af disse analyser er præsenteret i tabel 1.

Machine Translated by Google

TABEL 1 Prevnars effekt mod® invasiv sygdom forårsaget af S. pneumoniae i akkumulerede tilfælde Fra 15. oktober 1995 til 20. august 1998 [20,21]

	Prevnar® Antal tilfælde	Kontrollere* Antal tilfælde	Effektivitet	95% CI
Vaccineserotyper				
Pr. protokol	**0**	**17**	**100%**	**75,4, 100**
Intention-to-treat	**0**	**22**	**100%**	**81,7, 100**
Alle pneumokok-serotyper				
Pr. protokol	2	20	90,0%	58,3, 98,9
Intention-to-treat	3	27†	88,9%	63,8, 97,9

* Forsøgsvaccine mod meningokok gruppe C-konjugatvaccine (MnCC). † Omfatter ét tilfælde hos en immunkompromitteret person.

Alle 22 tilfælde af invasiv sygdom forårsaget af vaccineserotypestammer i ITT-populationen var bakteriæmiske. Derudover blev følgende diagnoser også rapporteret: meningitis (2), lungebetændelse (2) og cellulitis (1).

Data akkumuleret gennem en forlænget opfølgningsperiode frem til 20. april 1999 resulterede i et lignende effektestimat (per protokol: 1 tilfælde i pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197 -protein), Prevnar®-gruppen, 39 tilfælde i kontrolgruppen; ITT: 3 tilfælde i Prevnar®- gruppen, 49 tilfælde i kontrolgruppen).21

Effekt mod mellemørebetændelse

Effekten af Prevnar® mod mellemørebetændelse blev vurderet i to kliniske forsøg: et forsøg med finske spædbørn på National Public Health Institute og et effektforsøg på invasiv sygdom hos amerikanske spædbørn på Northern California Kaiser Permanente (NCKP).

Forsøget i Finland var et randomiseret, dobbeltblindet forsøg, hvor 1.662 spædbørn blev ligeligt randomiseret til at modtage enten Prevnar® eller en kontrolvaccine (hepatitis B-vaccine [Hep B]) i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. Alle spædbørn fik en difteri-tetanus-kighostevaccine - *Haemophilus influenzae* type b-vaccine (DTP-Hib) kombinationsvaccine givet samtidigt i alderen 2, 4 og 6 måneder og inaktiveret poliovirusvaccine (IPV) givet samtidigt i alderen 12 måneder.

Forældre til studiedeltagerne blev bedt om at medbringe deres børn til studieklinikkerne, hvis barnet havde luftvejsinfektioner eller symptomer, der tydede på akut mellemørebetændelse (AOM). Hvis AOM blev diagnosticeret, blev der udført tympanocentese, og mellemørevæsken blev dyrket. Hvis *S. pneumoniae* blev isoleret, blev der udført serotypning.

AOM blev defineret som en visuelt unormal trommehinde, der tyder på effusion i mellemørehulen, samtidig med mindst et af følgende symptomer på akut infektion: feber, ørepine, irritabilitet, diarré, opkastning, akut otorrhea, der ikke er forårsaget af ekstern otitis eller andre symptomer.

Machine Translated by Google

symptomer på luftvejsinfektion. Et nyt besøg eller "episode" blev defineret som et besøg hos en studielæge, hvor diagnosen AOM blev stillet, og der var gået mindst 30 dage siden et tidligere besøg for mellemørebetændelse. Det primære endepunkt var effekt mod AOM-episoder forårsaget af vaccineserotyper i den population, der blev i henhold til protokollen.

I NCKP-effektstudiet af invasive sygdomme blev Prevnar®'s effektivitet i reduktionen af forekomsten af mellemørebetændelse vurderet fra forsøgets begyndelse i oktober 1995 til april 1998. I løbet af denne periode blev 34.146 spædbørn randomiseret til at modtage enten Prevnar® (N=17.070), eller kontrolgruppen, en meningokok gruppe C-konjugatvaccine under forsøg (N=17.076), i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder.

Lægebesøg for mellemørebetændelse blev identificeret ved lægekodning af ambulante mødeformularer. Da besøg kan have omfattet både akut og opfølgende pleje, blev et nyt besøg eller en "episode" defineret som et besøg, der fandt sted mindst 21 dage efter et tidligere besøg for mellemørebetændelse (mindst 42 dage, hvis besøgsaftalen blev lavet > 3 dage i forvejen). Data om placering af ørerør blev indsamlet fra automatiserede databaser. Der blev ikke udført rutinemæssig tympanocentese, og studielægerne anvendte ingen standarddefinition af mellemørebetændelse. Det primære endepunkt for mellemørebetændelse var effekt mod alle mellemørebetændelsesepisoder i den population, der blev behandlet i henhold til protokol.

Tabel 2 viser resultaterne pr. protokol og intent-to-treat af de vigtigste otitis media-analyser for begge studier. Analyserne pr. protokol inkluderer otitis media-episoder, der forekom ÿ14 dage efter den tredje dosis. Intent-to-treat-analyserne inkluderer alle otitis media-episoder hos børn, der fik mindst én dosis vaccine.

Machine Translated by Google

TABEL 2 Effektiviteten af Prevnar® mod mellemørebetændelse i de finske og NCKP-forsøg[20,21,22,23]

	Pr. protokol		Intention-to-Treat	
	Vaccine Effektivitet Skøn*	**95% Tillid Interval**	**Vaccine Effektivitet Skøn***	**95% Tillid Interval**
Finsk retssag	**N=1632**		**N=1662**	
AOM på grund af vaccine Serotyper	**57%**	**44, 67**	**54%**	**41, 64**
Alle kulturbekræftede pneumokok AOM uanset serotype	34%	21, 45	32%	19, 42
NCKP-retssagen	**N=23.746**		**N=34.146**	
Alle episoder med mellemørebetændelse uanset ætiologi†	**7%**	**4, 10**	**6%**	**4, 9**

* Alle estimater for vaccineeffektivitet i tabellen er statistisk signifikante. † Vaccineeffektiviteten mod alle AOM-episoder i det finske forsøg var, selvom den ikke nåede statistisk signifikans, 6 % (95 % CI: -4, 16) i per-protokol-populationen og 4 % (95 % CI: -7, 14) i intent-to-treat-populationen.

Vaccineeffekten mod AOM-episoder forårsaget af vaccinerelaterede serotyper (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), også vurderet i det finske forsøg, var 51 % (95 % CI: 27, 67) i per-protokol-populationen og 44 % (95 % CI: 20, 62) i intent-to-treat-populationen. Vaccineeffekten mod AOM-episoder forårsaget af serotyper, der ikke er relateret til vaccinen, var -33 % (95 % CI: -80, 1) i per-protokol-populationen og -39 % (95 % CI: -86, -3) i intent-to-treat-populationen, hvilket indikerer, at børn, der fik Prevnar®, synes at have en øget risiko for mellemørebetændelse på grund af pneumokok-serotyper, der ikke er repræsenteret i vaccinen, sammenlignet med børn, der fik kontrolvaccinen. Vaccination med Prevnar® reducerede dog generelt antallet af pneumokok-mellemørebetændelsesepisoder.

Adskillige andre endepunkter for otitis media blev også vurderet i de to forsøg. Tilbagevendende AOM, defineret som 3 episoder på 6 måneder eller 4 episoder på 12 måneder, blev reduceret med 9 % i både per-protokol- og intent-to-treat-populationen (95 % CI: 3, 15 i per-protokol- og 95 % CI: 4, 14 i intent-to-treat-populationen) i NCKP-forsøget. Denne observation blev understøttet af en lignende tendens, dog ikke statistisk signifikant, set i det finske forsøg. NCKP-forsøget viste også en reduktion på 20 % (95 % CI: 2, 35) i placeringen af tympanostomirør i per-protokol-populationen og en reduktion på 21 % (95 % CI: 4, 34) i intent-to-treat-populationen.

Machine Translated by Google

Data fra NCKP-forsøget blev akkumuleret gennem en forlænget opfølgningsperiode frem til 20. april 1999, hvor i alt 37.866 børn blev inkluderet (18.925 i Prevnar®- gruppen og 18.941 i MnCC-kontrolgruppen) resulterede i lignende estimater af otitis media-effekt for alle endepunkter.[24]

Rutinemæssig
immunogenicitetsplan

Forsøgspersoner fra en delmængde af udvalgte studiesteder i NCKP-effektundersøgelsen blev kontaktet til deltagelse i immunogenicitetsdelen af undersøgelsen på frivillig basis. Immunresponser efter tre eller fire doser Prevnar® eller kontrolvaccinen blev evalueret hos børn, der modtog enten samtidig vaccination mod difteri og tetanus toksoider og kighostevaccine adsorberet og Haemophilus b-konjugatvaccine (difteri CRM197 proteinkonjugat) (DTP-HbOC) eller vaccination mod difteri og tetanus toksoider og acellulær kighostevaccine adsorberet (DTaP) og Haemophilus b-konjugatvaccine (difteri CRM197 proteinkonjugat) (HbOC) i alderen 2, 4 og 6 måneder. Brugen af hepatitis B (Hep B), oral poliovaccine (OPV), inaktiveret poliovaccine (IPV), mæslinger-fåresyge-røde hunde (MMR) og skoldkopper var tilladt i henhold til AAP- og ACIP-anbefalingerne.

Tabel 3 viser de geometriske middelkoncentrationer (GMC) af pneumokokantistoffer efter tredje og fjerde dosis af Prevnar® eller kontrolvaccinen, når den administreres samtidig med DTP-HbOC-vaccinen i effektundersøgelsen.

TABEL 3 Geometriske gennemsnitskoncentrationer (ÿg/ml) af pneumokokantistoffer efter Tredje og fjerde dosis af Prevnar® eller kontrol* ved samtidig administration med DTP-HbOC i effektstudiet[20,21]

Serotype	GMC efter dosis 3† (95 % KI for Prevnar®)		GMC efter dosis 4‡ (95 % KI for Prevnar®)	
	Prevnar®§	**Kontrollere***	**Prevnar®§**	**Kontrollere***
	N=88	N=92	N=68	N=61
4	1,46 (1,19, 1,78)	0,03	2,38 (1,88, 3,03)	0,04
6B	4,70 (3,59, 6,14)	0,08	14.45 (11.17, 18.69)	0,17
9V	1,99 (1,64, 2,42)	0,05	3,51 (2,75, 4,48)	0,06
14	4,60 (3,70, 5,74)	0,05	6,52 (5.18, 8.21)	0,06

Machine Translated by Google

TABEL 3 Geometriske gennemsnitskoncentrationer (ÿg/ml) af pneumokokantistoffer efter Tredje og fjerde dosis af Prevnar® eller kontrol* ved samtidig administration med DTP-HbOC i effektstudiet [20,21]

Serotype	GMC efter dosis 3† (95 % KI for Prevnar®)		GMC efter dosis 4‡ (95 % KI for Prevnar®)	
	Prevnar®§	Kontrollere*	Prevnar®§	Kontrollere*
	N=88	N=92	N=68	N=61
18 grader	2.16 (1,73, 2,69)	0,04	3,43 (2,70, 4,37)	0,07
19F	1,39 (1,16, 1,68)	0,09	2,07 (1,66, 2,57)	0,18
23F	1,85 (1,46, 2,34)	0,05	3,82 (2,85, 5,11)	0,09

* Kontrollen var en forsøgsvaccine mod meningokok gruppe C (MnCC).

† Gennemsnitsalderen for Prevnar®- gruppen var 7,8 måneder og for kontrolgruppen 7,7 måneder.

N er lidt mindre for nogle serotyper i hver gruppe.

‡ Gennemsnitsalderen for Prevnar®- gruppen var 14,2 måneder, og for kontrolgruppen var det 14,4 måneder.

N er lidt mindre for nogle serotyper i hver gruppe.

§ p < 0,001, når Prevnar® blev sammenlignet med kontrol for hver serotype ved hjælp af en Wilcoxons test.

I et andet randomiseret studie (Manufacturing Bridging Study, 118-16) blev immunresponser evalueret efter tre doser af pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197 -protein), Prevnar® administreret samtidigt med DTaP- og HbOC-vacciner i alderen 2, 4 og 6 måneder, IPV i alderen 2 og 4 måneder og Hep B i alderen 2 og 6 måneder. Kontrolgruppen modtog kun samtidige vacciner. Tabel 4 viser immunresponserne på pneumokokpolysaccharider observeret i både dette studie og i den delmængde af forsøgspersoner fra effektstudiet, der modtog samtidige DTaP- og HbOC-vacciner.

Machine Translated by Google

TABEL 4 Geometriske gennemsnitskoncentrationer (ÿg/ml) af pneumokokantistoffer efter Tredje dosis af Prevnar® eller kontrol* ved samtidig administration med DTaP og HbOC i effektstudiet† og produktionsbrostudiet20,21,25

	Effektivitetsstudie		Undersøgelse af brobygning i produktionen	
Serotype	GMC efter dosis 3‡ (95 % KI for Prevnar®)		GMC§ efter dosis 3 (95 % KI for Prevnar®)	
	Prevnar® ll	Kontrollere*	Prevnar® ll	Kontrollere*
	N=32	N=32	N=159	N=83
4	1,47 (1,08, 2,02)	0,02	2,03 (1,75, 2,37)	0,02
6B	2.18 (1,20, 3,96)	0,06	2,97 (2,43, 3,65)	0,07
9V	1,52 (1,04, 2,22)	0,04	1,18 (1,01, 1,39)	0,04
14	5,05 (3,32, 7,70)	0,04	4,64 (3,80, 5,66)	0,04
18 grader	2.24 (1,65, 3,02)	0,04	1,96 (1,66, 2,30)	0,04
19F	1,54 (1,09, 2,17)	0,10	1,91 (1,63, 2,25)	0,08
23F	1,48 (0,97, 2,25)	0,05	1,71 (1,44, 2,05)	0,05

* Kontrollen i effektstudiet var den forsøgsbaserede meningokok gruppe C-konjugatvaccine (MnCC), og i produktionsbrostudiet var der kun samtidig vaccination. † Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til pålideligt at vurdere GMC'er efter 4 doser Prevnar® administreret sammen med DTaP i NCKP-effektstudiet. ‡ Gennemsnitsalderen for Prevnar®- gruppen var 7,4 måneder og for kontrolgruppen 7,6 måneder. N er lidt lavere for nogle serotyper i hver gruppe.

§ Gennemsnitsalderen for Prevnar®- gruppen og kontrolgruppen var 7,2 måneder.
ll p < 0,001, når Prevnar® blev sammenlignet med kontrol for hver serotype ved hjælp af en Wilcoxons test i effektstudiet og en two-sample t-test i Manufacturing Bridging Study.

I alle studier, hvor immunresponset på Prevnar® blev sammenlignet med kontrolgruppen, blev der observeret et signifikant antistofrespons mod alle vaccineserotyper efter tre eller fire doser, selvom de geometriske gennemsnitskoncentrationer af antistof varierede mellem serotyperne.20,21,23,25,26,27,28,29,30 . Den minimale serumantistofkoncentration, der er nødvendig for beskyttelse mod invasiv pneumokoksygdom eller mod pneumokok-otitis media, er ikke blevet bestemt for nogen serotype. Prevnar®

Machine Translated by Google

inducerer funktionelle antistoffer mod alle vaccineserotyper, målt ved opsonofagocytose efter tre doser.30

Tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn. For at bestemme en passende tidsplan for børn på 7 måneder eller ældre på tidspunktet for den første immunisering med Prevnar®, modtog 483 børn i 4 supplerende studier Prevnar® i forskellige tidsplaner og blev evalueret for immunogenicitet. GMC'er opnået ved hjælp af de forskellige tidsplaner blandt ældre spædbørn og børn var sammenlignelige med immunresponserne hos børn, der modtog samtidig DTaP, i NCKP-effektstudiet (118-8) efter 3 doser for de fleste serotyper, som vist i tabel 5. Disse data understøtter tidsplanen for tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn, der er over alderen for spædbørns-tidsplanen. For brug hos ældre spædbørn og børn, se **DOSERING OG ADMINISTRATION.**

TABEL 5 Geometriske gennemsnitskoncentrationer (ÿg/ml) af pneumokokantistoffer efter Immunisering af børn fra 7 måneder til 9 år med Prevnar®31

Aldersgruppe, Vaccinationer	Studie	prøve Størrelse(r)	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
7-11 mdr. 3 doser	118-12	22	**2,34**	**3,66**	**2,11**	**9,33**	**2,31**	**1,60**	**2,50**
	118-16	39	**3,60**	**4,63**	**2,04**	**5,48**	**1,98**	**2,15**	**1,93**
12-17 mdr. 2 doser	118-15*	82-84†	**3,91**	**4,67**	**1,94**	**6,92**	**2,25**	**3,78**	**3,29**
	118-18	33	**7,02**	**4,25**	**3,26**	**6,31**	**3,60**	**3,29**	**2,92**
18-23 mdr. 2 doser	118-15*	52-54†	**3,36**	**4,92**	**1,80**	**6,69**	**2,65**	**3,17**	**2,71**
	118-18	45	**6,85**	**3,71**	**3,86**	**6,48**	**3,42**	**3,86**	**2,75**
24-35 mdr. 1 dosis	118-18	53	**5,34**	**2,90**	**3,43**	1,88	**3,03**	**4,07**	**1,56**
36-59 mdr. 1 dosis	118-18	52	**6,27**	**6,40**	**4,62**	**5,95**	**4,08**	**6,37**	**2,95**
5-9 år. 1 dosis	118-18	101	**6,92**	**20,84**	**7,49**	**19,32**	**6,72**	**12,51**	**11,57**
118-8, DTaP	Efter dosis 3	31-32†	1,47	2,18	1,52	5,05	2,24	1,54	1,48

Fed = GMC ikke ringere end 118-8, DTaP efter dosis 3 (ensidig nedre grænse for 95% CI for GMC-forhold ÿ0,50).

* Undersøgelse i Navajo- og Apache-populationer.

† Tallene varierer med serotypen.

Machine Translated by Google

INDIKATIONER OG BRUG

Prevnar® er indiceret til aktiv immunisering af spædbørn og småbørn mod invasiv sygdom forårsaget af *S. pneumoniae* på grund af kapselserotyper inkluderet i vaccinen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F). Den rutinemæssige tidsplan er 2, 4, 6 og 12-15 måneder gamle.

Beslutningen om at administrere pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein), Prevnar®, bør primært baseres på dens effektivitet i forebyggelsen af invasiv pneumokoksygdom. Som med enhver vaccine beskytter Prevnar® muligvis ikke alle personer, der modtager vaccinen, mod invasiv pneumokoksygdom.

Prevnar® er også indiceret til aktiv immunisering af spædbørn og småbørn mod mellemørebetændelse forårsaget af serotyper inkluderet i vaccinen. For vaccineserotyper forventes beskyttelsen mod mellemørebetændelse dog at være væsentligt lavere end beskyttelsen mod invasiv sygdom.
Da mellemørebetændelse desuden er forårsaget af mange andre organismer end de serotyper af *S. pneumoniae ,* der er repræsenteret i vaccinen, forventes beskyttelsen mod alle årsager til mellemørebetændelse at være lav.

(Se **KLINISK FARMAKOLOGI** for estimater af effekt mod invasiv sygdom og mellemørebetændelse).

For yderligere information om brug, se **DOSERING OG ADMINISTRATION.**

Denne vaccine er ikke beregnet til behandling af aktiv infektion.

KONTRAINDIKATIONER

Overfølsomhed over for nogen af vaccinens komponenter, herunder difteritoksoid, er en kontraindikation for brugen af denne vaccine.

ADVARSLER

DENNE VACCINE VIL IKKE BESKYTTE MOD *S. PNEUMONIAE*- SYGDOM FORÅRSAGET AF SEROTYPER, DER IKKE ER RELATERET MED DE I VACCINEN, OG DEN VIL HELLER IKKE BESKYTTE MOD ANDRE MIKROORGANISMER, DER FORÅRSAGER INVASIVE INFEKTIONER, SÅSOM BAKTERÆMI OG MENINGITIS, ELLER IKKE-INVASIVE INFEKTIONER, SÅSOM OTITIS MEDIA.

Denne vaccine bør ikke gives til spædbørn eller børn med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, der ville kontraindikere intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel klart opvejer risikoen ved administration. Hvis det besluttes at administrere denne vaccine til børn med koagulationsforstyrrelser, skal den gives med forsigtighed. (Se **LÆGEMIDLERINTERAKTIONER.)**

Vaccination med Prevnar® erstatter ikke rutinemæssig difterivaccination.

FORHOLDSREGLER

Prevnar® er kun til intramuskulær brug. Prevnar® MÅ UNDER INGEN OMSTÆNDIGHEDER ADMINISTRERES INTRAVENØST. Sikkerheden og immunogeniciteten ved andre administrationsveje (f.eks. subkutan) er ikke blevet evalueret.

Machine Translated by Google

Feber, og sjældent feberkramper, er blevet rapporteret hos børn, der får Prevnar®. Til børn med højere risiko for krampeanfald end den generelle befolkning kan passende febernedsættende midler (doseret i henhold til den respektive ordinationsinformation) administreres omkring vaccinationstidspunktet for at reducere risikoen for feber efter vaccination.

Mindre sygdomme, såsom en mild luftvejsinfektion med eller uden let feber, er generelt ikke kontraindikationer for vaccination. Beslutningen om at administrere eller udsætte vaccination på grund af en aktuel eller nylig febersygdom afhænger i høj grad af symptomernes sværhedsgrad og deres ætiologi. Administration af Prevnar bør udskydes hos personer, der lider af akut alvorlig febersygdom.32,33

Generel

FORSIGTIGHED SKAL UDVÆRE AF SUNDHEDSPERSONALET FOR SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF DETTE PRODUKT.

1. FØR ADMINISTRERING AF ENHVER DOSIS AF DENNE VACCINE BØR FORÆLDEREN ELLER VÆRGEN SPØRGES OM VACCINEMODTAGERENS PERSONLIGE HISTORIK, FAMILIAHISTORIK OG SENESTE SUNDHEDSSTATUS. SUNDHEDSPERSONALET BØR KONTROLLERE TIDLIGERE VACCINATIONSHISTORIK, NUVÆRENDE SUNDHEDSSTATUS OG FOREKOMST AF EVENTUELLE SYMPTOMER OG/ELLER TEGN PÅ EN BIVIRKNING EFTER TIDLIGERE VACCINATIONER HOS BARNET, DER SKAL VACCINERES, FOR AT FASTSETTE, OM DER ER KONTRAINDIKATIONER FOR VACCINATION MED DENNE VACCINE OG FOR AT MULIGGØRE EN VURDERING AF RISICI OG FORDELE.

2. FØR ADMINISTRATION AF ET BIOLOGISK LÆGEMIDLER SKAL SUNDHEDSPERSONALET TRÆFFE ALLE KENDTE FORHOLDSREGLER TIL FOREBYGGELSE AF ALLERGISKE ELLER ANDRE BIVIRKNINGER. Dette bør omfatte en gennemgang af patientens sygehistorie vedrørende mulig følsomhed; let tilgængelighed af adrenalin 1:1000 og andre passende midler, der anvendes til kontrol af umiddelbare allergiske reaktioner; og kendskab til den seneste litteratur vedrørende brugen af det pågældende biologiske lægemiddel, herunder arten af bivirkninger, der kan følge af dets brug.

3. Børn med nedsat immunrespons, uanset om det skyldes brugen af immunsuppressiv behandling (herunder bestråling, kortikosteroider, antimetabolitter, alkylerende midler og cytotoksiske midler), en genetisk defekt, HIV-infektion eller andre årsager kan have reduceret antistofrespons på aktiv immunisering.32,33,34 (Se **LÆGEMIDLERINTERAKTIONER.)**

4. Brugen af pneumokokkonjugatvaccine erstatter ikke brugen af 23-valent Pneumokok-polysaccharidvaccine til børn ÿ 24 måneder med seglcelleanæmi, aspleni, HIV-infektion, kronisk sygdom eller som er immunkompromitterede. Data om sekventiel vaccination med Prevnar® efterfulgt af 23-valent pneumokok-polysaccharidvaccine er begrænsede. (Se **FORHOLDSREGLER, Særlige populationer)**

Machine Translated by Google

5. Da dette produkt er en suspension, der indeholder et aluminiumsadjuvans, skal suspensionen rystes kraftigt umiddelbart før brug for at opnå en ensartet suspension.

6. Der bør anvendes en separat steril sprøjte og nål eller en steril engangsbeholder til hver person for at forhindre overførsel af hepatitis eller andre smitstoffer fra person til person. Nåle skal bortskaffes korrekt og må ikke sættes på igen.

7. Der skal udvises særlig forsigtighed for at undgå injektion i eller i nærheden af et blodkar eller en nerve.

Information til forældre eller værger Før administration af denne vaccine skal sundhedspersonalet informere forælderen, værgen eller anden ansvarlig voksen om de potentielle fordele og risici for patienten (se afsnittene **BIVIRKNINGER** og **ADVARSLER)** og vigtigheden af at gennemføre immuniseringsserien, medmindre det er kontraindiceret. Forældre eller værger skal instrueres i at indberette eventuelle formodede bivirkninger til deres sundhedspersonale. Sundhedspersonalet skal give vaccineinformationserklæringer før hver vaccination.

LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

Børn, der modtager behandling med immunsuppressive midler (store mængder kortikosteroider, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske midler), reagerer muligvis ikke optimalt på aktiv immunisering.33,34 (Se **FORHOLDSREGLER, Generelt.)**

Som med andre intramuskulære injektioner bør Prevnar® gives med forsigtighed til børn i antikoagulantbehandling.

Samtidig administration med andre vacciner

Under kliniske studier blev Prevnar® administreret samtidig med DTaP- og HbOC-, IPV-, Hep B-vacciner, MMR- og skoldkoppevaccine. Sikkerhedserfaringen med Prevnar® afspejler således brugen af dette produkt som en del af den rutinemæssige immuniseringsplan.20,21,25,27,28,30

Immunresponset på rutinevacciner administreret sammen med Prevnar® (på separate steder) blev vurderet i 3 kliniske studier med en kontrolgruppe til sammenligning. Højere antistofniveauer (GMC) mod Hib blev observeret efter 3 doser HbOC givet sammen med Prevnar i spædbørnsserien sammenlignet med HbOC uden Prevnar. Efter den 4. dosis var Hib GMC'er lavere, når HbOC blev givet sammen med Prevnar, sammenlignet med kontrolgruppen. Over 97 % af de børn, der fik HbOC sammen med Prevnar, opnåede dog en serumantistofkoncentration på ÿ1 ÿg/ml. Selvom der blev observeret nogle inkonsistente forskelle i respons på kighosteantigener, er den kliniske relevans ukendt. Responsen på 2 doser IPV givet samtidigt med Prevnar®, vurderet 3 måneder efter den anden dosis, var ækvivalent med kontrolgruppen for poliovirus type 2 og 3, men lavere for type 1. I et andet studie opnåede over 98 % af forsøgspersonerne neutraliserende antistoftitre ÿ1:8 for alle poliotyper efter en tredje dosis IPV givet samtidig med Prevnar i 12-månedersalderen.35 Seroresponsrater for mæslinger, fåresyge og røde hunde var ens efter MMR givet samtidig med Prevnar i 12-månedersalderen sammenlignet med seroresponsrater efter MMR givet uden Prevnar i 12-månedersalderen.36 Et klinisk studie viste ingen interferens med immunresponset på skoldkoppevaccine, når det blev administreret samtidig med en 4. dosis Prevnar®.37

Machine Translated by Google

KARCINOGENESE, MUTAGENESE, NEDSAT FRUGTBARHED Prevnar® er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller nedsat fertilitet.

GRAVIDITET

Graviditetskategori C Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med dette produkt. Det vides ikke, om Prevnar® kan forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen. Denne vaccine anbefales ikke til brug hos gravide kvinder.

Ammende mødre Det vides ikke, om vaccineantigener eller antistoffer udskilles i modermælk. Denne vaccine anbefales ikke til ammende mødre.

PÆDIATRISK BRUG

Prevnar® har vist sig normalt at være veltolereret og immunogent hos spædbørn. Sikkerheden og effektiviteten af Prevnar® hos børn under 6 uger eller på eller efter 10-års fødselsdagen er ikke blevet fastslået. Immunresponser fremkaldt af Prevnar® hos spædbørn født for tidligt er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Se **DOSERING OG ADMINISTRATION** for den anbefalede pædiatriske dosis.

GERIATRISK BRUG

Denne vaccine anbefales IKKE til brug hos voksne. Den må ikke anvendes som erstatning for pneumokok-polysaccharidvaccinen hos ældre.

SÆRLIGE POPULATIONER

Personer med seglcelleanæmi

Prevnar®s immunogenicitet er blevet undersøgt i et åbent, multicenterstudie med 49 spædbørn med seglcelleanæmi. Børn i Frankrig blev vaccineret i henhold til en primær immuniseringsplan med Prevnar® (2, 3 og 4 måneder gamle), og 46 af disse børn modtog også en 23-valent pneumokokpolysaccharidvaccine i alderen 15-18 måneder. Efter den tredje dosis varierede andelen af forsøgspersoner i per-protokol-populationen (N=26) med et antistofrespons ved tærsklen på 0,35 ug/ml fra 92,3 % (95 % CI 74,9-99,1) for serotype 6B til 100 % (95 % CI 86,8-100,0) for serotype 4, 9V og 14. Ved tærsklen på 1,0 ug/ml efter den tredje dosis varierede responsen fra 92,3 % (95 % CI 74,9-99,1) for serotype 6B og 18C til 100 % (95 % CI 86,8-100,0) for serotype 4. Efter polysaccharidvaccination varierede den geometriske gennemsnitlige antistofkoncentration (GMC) af IgG mod de syv almindelige serotyper fra 6,30 ÿg/ml [95 % CI]. 4,94-8,03] for serotype 18C til 29,71 ÿg/ml [95 % CI 22,67-38,92] for serotype 19F.

Ifølge studieprotokollen blev der ikke opnået GMC-data for de resterende 16 pneumokok-serotyper.38

I et tidligere, randomiseret studie fik 23 børn ÿ 2 år med seglcelleanæmi administreret enten 2 doser Prevnar® efterfulgt af en dosis polysaccharidvaccine eller en enkelt dosis polysaccharidvaccine alene. I dette lille studie var sikkerheden og immunresponset med det kombinerede skema ens med polysaccharidvaccine alene. Dette studie var dog for lille til at opnå statistisk signifikante resultater.39

Machine Translated by Google

BIVIRKNINGER Erfaringer fra

klinisk forsøg før godkendelse Størstedelen af sikkerhedserfaringen med Prevnar® stammer fra NCKP-effektforsøget, hvor 17.066 spædbørn modtog 55.352 doser Prevnar® sammen med andre rutinemæssige børnevacciner frem til april 1998 (se afsnittet **KLINISK FARMAKOLOGI).** Antallet af Prevnar®- modtagere i sikkerhedsanalysen afviger fra antallet, der er inkluderet i effektanalysen, på grund af de forskellige opfølgningslængder for disse studie-endepunkter. Sikkerheden blev overvåget i dette studie ved hjælp af flere metoder. Lokale reaktioner og systemiske hændelser, der forekom inden for 48 timer efter hver vaccinedosis, blev fastslået ved hjælp af et manuskriptbaseret telefoninterview med en tilfældigt udvalgt delmængde på ca. 3.000 børn i hver vaccinegruppe. Forekomsten af relativt sjældne hændelser, der krævede lægehjælp, blev evalueret på tværs af alle doser hos alle studiedeltagere ved hjælp af automatiserede databaser. Specifikt blev forekomsten af hospitalsindlæggelser inden for 3, 14, 30 og 60 dage efter immunisering samt forekomsten af besøg på skadestuen inden for 3, 14 og 30 dage efter immunisering vurderet og sammenlignet mellem vaccinegrupperne for hver diagnose. Anfald inden for 3 og 30 dage efter immunisering blev fastslået på tværs af flere sammenhænge (hospitalsindlæggelser, besøg på skadestuen eller klinikken, telefoninterviews). Dødsfald og vuggedød blev fastslået frem til april 1999. Hospitalsindlæggelser på grund af diabetes, autoimmune sygdomme og blodsygdomme blev fastslået frem til august 1999. (Se også Erfaring efter markedsføring.)

I tabel 6 sammenlignes forekomsten af lokale reaktioner på Prevnar®- injektionsstedet ved hver dosis med DTaP-injektionsstedet hos de samme børn.

TABEL 6 Procentdel af forsøgspersoner, der rapporterede lokale reaktioner inden for 2 dage efter Immunisering med Prevnar®* og DTaP-vacciner† i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder20,21

Reaktion	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Prevnar ® Websted	DTaP Websted	Prevnar ®-sted	DTaP Websted	Prevnar ® Websted	DTaP Websted	Prevnar ® Websted	DTaP Websted ‡
	N=693	N=693	N=526	N=526	N=422	N=422	N=165	N=165
Erytem								
Enhver	10,0	6.7§	11.6	10,5	13,8	11.4	10.9	3.6§
>2,4 cm	1.3	0,4§	0,6	0,6	1.4	1.0	3.6	0,6
Induration								
Enhver	9,8	6.6§	12,0	10,5	10.4	10.4	12.1	5.5§
>2,4 cm	1.6	0,9	1.3	1.7	2.4	1.9	5,5	1.8

Machine Translated by Google

TABEL 6 Procentdel af forsøgspersoner, der rapporterede lokale reaktioner inden for 2 dage efter Immunisering med Prevnar®* og DTaP-vacciner† i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder20,21

Reaktion	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Prevnar ® Websted	DTaP Websted	Prevnar ®Websted	DTaP Websted	Prevnar ® Websted	DTaP Websted	Prevnar ® Websted	DTaP Websted ‡
Ømhed								
Enhver	17,9	16,0	19.4	17.3	14,7	13.1	23.3	18.4
Forstyrret med lemmer bevægelse	3.1	1.8§	4.1	3.3	2,9	1.9	9.2	8,0

* HbOC blev administreret i samme ekstremitet som pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein), Prevnar®. Hvis der opstod reaktioner på et eller begge steder på den pågældende ekstremitet, den mere alvorlige reaktion blev registreret.

† Hvis Hep B-vaccinen blev administreret samtidigt, blev den administreret i samme ekstremitet som DTaP. Hvis der opstod reaktioner på et eller begge steder på den pågældende ekstremitet, blev den mere alvorlige reaktion registreret. ‡

Forsøgspersonerne kan have modtaget DTP eller et blandet DTP/DTaP-regime som primærvaccination. Dette er således den 4. dosis af en kighostevaccine, men ikke en 4. dosis DTaP.

§ $p < 0,05$ når Prevnar®- stedet sammenlignes med DTaP-stedet ved hjælp af fortegnstesten.

Tabel 7 viser forekomsten af lokale reaktioner hos tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn.

Machine Translated by Google

TABEL 7 Procentdel af forsøgspersoner, der rapporterede lokale reaktioner inden for 3 dage efter immunisering med

Prevnar® til spædbørn og børn fra 7 måneder til 9 år31

Alder ved 1. Vaccination	**7. - 11. mo.**						**12. - 23. mo.**			**24 36 35 Mos.**	**5 - 9 59 år. Mos.**	
Undersøgelse nr.	118-12			118-16			118 9*	118-18		118 118 18	118 18	18
Dosis Antal	1	2	3†	1	2	3†	1	1	2	1	1	1
Antal Emner	54 51		24 81	76 50	60 114	117 46					48 49	
Reaktion												
Erytem												
Enhver	16,7 11,8	20,8	7,4 7,9	14,0 48,3	10,5	9,4				6,5 29,2	24,2	
>2,4 cm‡ 1,9		0,0	0,0 0,0	0,0 0,0			6,7	1.8	1.7	0,0	8.3	7.1
Induration												
Enhver	16,7 11,8	8,3 7,4	3,9 10,0	48,3	8,8				6,0 10,9	22,9 25,5		
>2,4 cm‡ 3,7		0,0	0,0 0,0	0,0 0,0			3.3	0,9	0,9	2.2	6.3	9.3
Ømhed												
Enhver	13,0 11,8	12,5	8,6 10,5	12,0 46,7	25,7	26,5 41,3	58,3	82,8				
Forstyrret 1.9 med bevægelse af lemmer §		2.0	4,2 1,2	1,3		0,0	3.3	6.2	8,5	13,0 20,8	39,4	

* For 118-9 var 2 ud af 60 forsøgspersoner ÿ24 måneder gamle.

† For 118-12 år blev dosis 3 administreret i alderen 15-18 måneder. For 118-16 år blev dosis 3 administreret i alderen 12-15 måneder.

‡ For 118-16 og 118-18, ÿ2 cm.

§ Ømhed, der forstyrrer bevægelsen af lemmerne.

Tabel 8 viser forekomsten af systemiske hændelser observeret i effektstudiet, når Prevnar® blev administreret samtidigt med DTaP.

Machine Translated by Google

TABEL 8 Procentdel af forsøgspersoner*, der rapporterede systemiske hændelser inden for 2 dage efter immunisering Med Prevnar® eller kontrol† -vaccine samtidig med DTaP-vaccine efter 2, 4, 6 og 12-15 måneder

Alder20,21

Reaktion	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4 ‡	
	Prevnar®	kontrol†	Prevnar®	kontrol†	Prevnar®	kontrol†	®	†
	N=710	N=711	N=559	N=508	N=461	N=414	N=224	N=230
Feber								
ÿ38,0°C	15.1	9.4§	23,9	10.8§	19.1	11.8§	21,0	17,0
>39,0°C	0,9	0,3	2,5	0,8§	1.7	0,7	1.3	1.7
Irritabilitet	48,0	48,2	58,7	45.3§	51,2	44,8	44,2	42,6
Døsighed	40,7	42,0	25,6	22,8	19,5	21,9	17,0	16,5
Rastløs Sove	15.3	15.1	20.2	19.3	25.2	19.0§	20.2	19.1
Nedsat Appetit	17,0	13,5	17.4	13.4	20,7	13.8§	20,5	23.1
Opkastning	14.6	14,5	16,8	14.4	10.4	11.6	4.9	4.8
Diarre	11.9	8.4§	10.2	9.3	8.3	9.4	11.6	9.2
Urticaria-lignende udslæt	1.4	0,3§	1.3	1.4	0,4	0,5	0,5	1.7

* Cirka 75 % af forsøgspersonerne modtog profylaktiske eller terapeutiske febernedsættende midler inden for 48 timer efter hver dosis. †

Undersøgelsesbaseret meningokok gruppe C-konjugatvaccine (MnCC).

‡ De fleste af disse børn havde fået DTP i den primære serie. Dette er således en 4. dosis af en kighostevaccine, men ikke af DTaP.

§ p < 0,05 når Prevnar® blev sammenlignet med kontrolgruppen ved hjælp af en Chi-Square-test.

Tabel 9 viser resultater fra et andet studie (Manufacturing Bridging Study) udført på klinikker i Nordcalifornien og Denver Kaiser, hvor børn blev randomiseret til at modtage et af tre partier af pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein), Prevnar®, sammen med vacciner, herunder DTaP, eller de samme vacciner alene.
Oplysningerne blev indhentet gennem et telefoninterview med manuskript, som beskrevet ovenfor.

Machine Translated by Google

TABEL 9 Procentdel af forsøgspersoner*, der rapporterede systemiske reaktioner inden for 3 dage efter immunisering med Prevnar®, DTaP, HbOC, Hep B og IPV vs. kontrol† i produktionsbrostudiet25

Reaktion	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	Prevnar ®	Kontrol †	Prevnar ®	Kontrol †	Prevnar ®	Kontrol †
	N=498	N=108	N=452	N=99	N=445	N=89
Feber						
ÿ38,0°C	21,9	10,2‡	33,6	17,2‡	28.1	23,6
>39,0°C	0,8	0,9	3,8	0,0	2.2	0,0
Irritabilitet	59,7	60,2	65,3	52,5‡	54,2	50,6
Døsighed	50,8	38,9‡	30,3	31.3	21.2	20.2
Nedsat Appetit	19.1	15,7	20.6	11.1‡	20.4	9,0‡

* Cirka 72 % af forsøgspersonerne modtog profylaktiske eller terapeutiske febernedsættende midler inden for 48 timer efter hver dosis.

† Kontrolgruppen modtog kun samtidige vacciner i samme skema som Prevnar®- gruppen (DTaP, HbOC ved dosis 1, 2, 3; IPV ved dosis 1 og 2; Hep B ved dosis 1 og 3). p < 0,05 når Prevnar® blev

‡ sammenlignet med kontrolgruppen ved hjælp af Fishers Exact-test.

Feber (ÿ38,0 °C) inden for 48 timer efter en vaccinedosis blev rapporteret af en større andel af forsøgspersoner, der fik Prevnar®, sammenlignet med kontrolgruppen (eksperimentel meningokok gruppe C-konjugatvaccine [MnCC]) efter hver dosis, når den blev administreret samtidig med DTP-HbOC eller DTaP i effektstudiet. I Manufacturing Bridging Study blev feber inden for 48-72 timer også rapporteret hyppigere efter hver dosis sammenlignet med spædbørn i kontrolgruppen, der kun modtog anbefalede vacciner. Ved administration samtidig med DTaP i begge studier varierede feberraterne blandt Prevnar®-modtagere fra 15 % til 34 % og var størst efter den 2. dosis.

Tabel 10 viser hyppigheden af systemiske reaktioner hos tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn.

Machine Translated by Google

TABEL 10 Procentdel af forsøgspersoner, der rapporterede systemiske reaktioner inden for 3 dage efter immunisering

Med Prevnar® til spædbørn og børn fra 7 måneder til 9 år31

Alder ved 1st Vaccination	**7. - 11. mo.**						**12. - 23. mo.**			**24 35 Mos.**	**36 59 Mos.**	**5 - 9 år.**
Undersøgelse nr.	118-12			118-16			118 9*	118-18		118 18	118 18	118 18
Dosis Antal	1	2	3†	1	2	3†	1	1	2	1	1	1
Antal Emner	54	51	24	85	80	50	60	120	117	47	52	100
Reaktion												
Feber												
ÿ38,0°C	20,8	21,6	25,0	17,6	18,8	22,0	36,7	11,7	6,8	14,9	11,5	7,0
>39,0°C	1.9	5,9	0,0	1.6	3,9	2.6	0,0	4.4	0,0	4.2	2.3	1.2
Besvær	29,6	39,2	16,7	54,1	41,3	38,0	40,0	37,5	36,8	46,8	34,6	29,3
Døsighed	11,1	17,6	16,7	24,7	16,3	14,0	13,3	18,3	11,1	12,8	17,3	11,0
Nedsat Appetit	9,3	15,7	0,0	15,3	15,0	30,0	25,0	20,8	16,2	23,4	11,5	9,0

* For 118-9 var 2 ud af 60 forsøgspersoner ÿ24 måneder gamle.

† For 118-12 år blev dosis 3 administreret i alderen 15-18 måneder. For 118-16 år blev dosis 3 administreret i alderen 12-15 måneder.

Ud af de 17.066 forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis Prevnar® i effektforsøget, var der 24 hospitalsindlæggelser (for 29 diagnoser) inden for 3 dage efter en dosis fra oktober 1995 til april 1998. Diagnoserne var som følger: bronkiolitis (5); medfødt anomali (4); elektiv procedure, urinvejsinfektion (3 af hver); akut gastroenteritis, astma, lungebetændelse (2 af hver); aspiration, åndedrætsbesvær, influenza, reparation af lyskebrok, mellemørebetændelse, feberkramper, virussyndrom, rask barn/beroligende (1 af hver). Der var 162 besøg på skadestuen (for 182 diagnoser) inden for 3 dage efter en dosis fra oktober 1995 til april 1998. Diagnoserne var som følger: febersygdom (20); akut gastroenteritis (19); traume, urinvejsinfektion (16 af hver); mellemørebetændelse (15); rask barn (13); irritabelt barn, virussyndrom (10 af hver); udslæt (8); krup, lungebetændelse (6 af hver); forgiftning/indtagelse (5); astma, bronkiolitis (4 af hver); feberkramper, urinvejsinfektion (3 af hver); trøske, hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær, kvælningsfornemmelse, konjunktivitis, reparation af lyskebrok, faryngitis (2 af hver); kolik, colitis, hjertesvigt, planlagt indgreb, nældefeber, influenza, nedgroet tånegl, lokal hævelse, roseola, sepsis (1 af hver).20,21

I det store effektstudie blev urticaria-lignende udslæt rapporteret hos 0,4%-1,4% af børnene inden for 48 timer efter immunisering med Prevnar® administreret samtidig med andre rutinemæssige børnevacciner. Urticaria-lignende udslæt blev rapporteret hos 1,3%-6% af børnene i perioden fra 3 til 14 dage efter immunisering og blev oftest rapporteret efter den fjerde dosis, når den blev administreret samtidig med MFR-vaccinen. Baseret på begrænsede data ser det ud til, at børn med urticaria-lignende udslæt efter en dosis Prevnar® kan være mere tilbøjelige til at rapportere urticaria-lignende udslæt efter en efterfølgende dosis Prevnar®.

Ét tilfælde af hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) blev rapporteret i effektstudiet efter Prevnar® og samtidige DTP-vacciner i studieperioden fra oktober 1995 til april 1998. To yderligere tilfælde af HHE blev rapporteret i fire andre studier, og disse forekom også hos børn, der fik Prevnar® samtidig med DTP-vaccine.[27,30]

I Kaiser-effektstudiet, hvor 17.066 børn modtog i alt 55.352 doser Prevnar® , og 17.080 børn modtog i alt 55.387 doser af kontrolvaccinen (eksperimentel meningokok gruppe C-konjugatvaccine [MnCC]), blev der rapporteret om anfald hos 8 Prevnar®- modtagere og 4 kontrolvaccinemodtagere inden for 3 dage efter immunisering fra oktober 1995 til april 1998. Ud af de 8 Prevnar®- modtagere modtog 7 samtidig vacciner indeholdende DTP, og én modtog DTaP. Ud af de 4 kontrolvaccinemodtagere modtog 3 samtidig DTP-holdige vacciner, og én modtog DTaP.[20,21] I de andre 4 studier tilsammen, hvor 1.102 børn blev immuniseret med 3.347 doser Prevnar® , og 408 børn blev immuniseret med 1.310 doser kontrolvaccine (enten forsøgsvaccine med meningokok gruppe C-konjugatvaccine [MnCC] eller samtidige vacciner), blev der rapporteret ét anfald inden for 3 dage efter immunisering.[28] Denne forsøgsperson modtog Prevnar® samtidig med DTaP-vaccinen.

Tolv dødsfald (5 vuggedødsfald og 7 med klar alternativ årsag) forekom blandt forsøgspersoner, der fik Prevnar®, hvoraf 11 (4 vuggedødsfald og 7 med klar alternativ årsag) forekom i Kaiser-effektundersøgelsen fra oktober 1995 til 20. april 1999. Til sammenligning forekom 21 dødsfald (8 vuggedødsfald, 12 med klar alternativ årsag og et vuggedødsfald-lignende dødsfald hos et ældre barn) i kontrolvaccinegruppen i samme periode i effektundersøgelsen.[20,21,25] Antallet af vuggedødsfald i effektundersøgelsen fra oktober 1995 til 20. april 1999 var tilsvarende eller lavere end den alders- og sæsonjusterede forventede rate fra dataene fra California State fra 1995-1997 og er præsenteret i tabel 11.

Machine Translated by Google

TABEL 11 Alders- og sæsonjusteret sammenligning af vuggedødsfaldsrater i NCKP-effektivitetsforsøget med den forventede rate fra californiske statsdata for 1995-1997[20,21]

Vaccine	<En uge Efter Immunisering		ÿTo uger Efter Immunisering		ÿEn måned Efter Immunisering		ÿEt år Efter Immunisering	
	Udløb	Observationer	Udløb	Observationer	Udløb	Observationer	Udløb	Observationer
Prevnar®	1,06	1	2,09	2	4,28	2	8.08	4
Kontrollere*	1,06	2	2,09	3†	4,28	3†	8.08	8†

* Forsøgsvaccine mod meningokok gruppe C-konjugatvaccine (MnCC). † Omfatter ikke ét yderligere tilfælde af vuggedødslignende død hos et barn ældre end den sædvanlige vuggedødsalder (448 dage).

I en gennemgang af alle hospitalsindlæggelser, der fandt sted mellem oktober 1995 og august 1999 i effektundersøgelsen for de specifikke diagnoser aplastisk anæmi, autoimmun sygdom, autoimmun hæmolytisk anæmi, diabetes mellitus, neutropeni og trombocytopeni, var antallet af sådanne tilfælde lig med eller mindre end de forventede tal baseret på Kaiser Vaccine Safety Data Link (VSD) datasættet fra 1995.

Samlet set blev sikkerheden af Prevnar® evalueret i i alt fem kliniske studier i USA, hvor 18.168 spædbørn og børn modtog i alt 58.699 doser vaccine i alderen 2, 4, 6 og 12-15 måneder. Derudover blev sikkerheden af Prevnar® evalueret hos 831 finske spædbørn ved hjælp af samme vaccineplan, og den samlede sikkerhedsprofil var den samme som hos amerikanske spædbørn. Sikkerheden af Prevnar® blev også evalueret hos 560 børn fra 4 supplerende studier i USA, som startede immunisering i alderen 7 måneder til 9 år. Tabel 12 og 13 opsummerer data om systemisk reaktogenicitet inden for 2 eller 3 dage på tværs af 4.748 forsøgspersoner i amerikanske studier (3.848 doser til spædbørn og 997 doser til småbørn), for hvem disse data blev indsamlet, og i henhold til den kighostevaccine, der blev administreret samtidigt.

Machine Translated by Google

TABEL 12 Samlet procentdel af doser forbundet med systemiske hændelser inden for 2 eller 3 dage for Det amerikanske effektstudie og alle amerikanske supplerende studier, når Prevnar® administreres til spædbørn som en Primær serie ved 2, 4 og 6 måneders alderen 20, 21, 25, 27, 28, 29

Systemisk begivenhed	Prevnar® Samtidig med DTaP og HbOC (3.848 doser)†	DTaP og HbOC Kontrollere ‡ (538 doser)
Feber		
ÿ38,0°C	21.1	**14.2**
>39,0°C	1.8	**0,4**
Irritabilitet	52,5	**45,2**
Døsighed	32,9	**27,7**
Urolig søvn	20.6	**22.3**
Nedsat appetit	18.1	**13.6**
Opkastning	13.4	**9,8**
Diarre	9,8	**4.4**
Urticaria-lignende udslæt	0,6	**0,3**

† Det samlede antal, hvorfra der er tilgængelige reaktionsdata, varierer mellem reaktioner fra 3.121-3.848 doser.
Data fra studierne 118-8, 118-12, 118-16.
‡ Det samlede antal, hvorfra der er tilgængelige reaktionsdata, varierer mellem reaktioner fra 295-538 doser.
Data fra studierne 118-12 og 118-16.

Machine Translated by Google

TABEL 13 Samlet procentdel af doser forbundet med systemiske hændelser inden for 2 eller 3 dage for Det amerikanske effektstudie og alle amerikanske supplerende studier, hvor Prevnar® blev administreret til småbørn som en fjerde dosis i alderen 12 til 15 måneder[20,21,27]

Systemisk begivenhed	Prevnar® Samtidig med DTaP og HbOC (270 doser) †	**Prevnar® Kun Ingen samtidighed Vacciner (727 doser) ‡**
Feber		
ÿ38,0°C	19,6	**13.4**
>39,0°C	1,5	**1.2**
Irritabilitet	45,9	**45,8**
Døsighed	17,5	**15,9**
Urolig søvn	21.2	**21.2**
Nedsat appetit	21.1	**18.3**
Opkastning	5.6	**6.3**
Diarre	13,7	**12,8**
Urticaria-lignende udslæt	0,7	**1.2**

† Det samlede antal, hvorfra der er tilgængelige reaktionsdata, varierer mellem reaktioner fra 269-270 doser.
Data fra studierne 118-7 og 118-8. ‡ Det
samlede antal, hvorfra der er tilgængelige reaktionsdata, varierer mellem reaktioner fra 725-727 doser.
Data fra studierne 118-7 og 118-8.

Med vacciner generelt, herunder pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197- protein), Prevnar®, er det ikke ualmindeligt, at patienter inden for 48 til 72 timer på eller omkring injektionsstedet bemærker følgende mindre reaktioner: ødem; smerte eller ømhed; rødme, inflammation eller misfarvning af huden; masse; eller lokal overfølsomhedsreaktion. Sådanne lokale reaktioner er normalt selvbegrænsende og kræver ingen behandling.

Som med andre aluminiumholdige vacciner kan en knude lejlighedsvis være håndgribelig på injektionsstedet i flere uger.40

Erfaring efter markedsføring

Yderligere bivirkninger identificeret fra postmarketing-erfaring er anført nedenfor:

Reaktioner på administrationsstedet: dermatitis på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet

Machine Translated by Google

Blod- og lymfesystemsygdomme: lymfadenopati lokaliseret i området omkring injektionsstedet

Immunsystemet: overfølsomhedsreaktion inklusive ansigtsødem, dyspnø, bronkospasme; anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion inklusive shock

Psykiske lidelser: gråd

Hud- og subkutane vævslidelser: angioneurotisk ødem, erythema multiforme

Der har været spontane rapporter om apnø i tidsmæssig forbindelse med administration af Prevnar. I de fleste tilfælde blev Prevnar administreret samtidig med andre vacciner, herunder DTP, DTaP, hepatitis B-vacciner, IPV, Hib, MMR og/eller skoldkoppevaccine. Derudover var der i de fleste rapporter eksisterende medicinske tilstande, såsom apnø i anamnesen, infektion, præmaturitet og/eller anfald, til stede.

Observationsbaseret sikkerhedsovervågningsstudie efter markedsføring. Sikkerhedsresultaterne blev evalueret i et observationsstudie, der omfattede 65.927 spædbørn. Primære sikkerhedsresultatanalyser omfattede en evaluering af prædefinerede bivirkninger, der forekom i tidsmæssig sammenhæng med immunisering. Forekomsten af bivirkninger, der forekom inden for forskellige tidsperioder efter vaccination (f.eks. 0-2, 0-7, 0-14, 0-30 dage), blev sammenlignet med forekomsten af disse hændelser inden for et kontroltidsvindue (dvs. 31-60 dage). Sekundære sikkerhedsresultatanalyser omfattede sammenligninger med en historisk kontrolpopulation af spædbørn (1995-1996, N = 40.223) før introduktionen af Prevnar®. Derudover omfattede studiet udvidet opfølgning af forsøgspersoner, der oprindeligt var inkluderet i NCKP-effektforsøget (N = 37.866).

De primære sikkerhedsresultatanalyser viste ikke en konsekvent forhøjet risiko for sundhedsplejeudnyttelse for krupp, gastroenteritis, allergiske reaktioner, anfald, hvæsende vejrtrækningsdiagnoser eller åndedrætsbesvær på tværs af doser, sundhedsmiljøer eller flere tidsvinduer. Som i forsøg før godkendelse var feber forbundet med administration af Prevnar®. I analyser af sekundære sikkerhedsresultater var den justerede relative risiko for hospitalsindlæggelse for reaktiv luftvejssygdom 1,23 (95 % CI: 1,11, 1,35). Potentielle konfoundere, såsom forskelle i samtidigt administrerede vacciner, årlig variation i luftvejsinfektioner eller sekulære tendenser i forekomsten af reaktiv luftvejssygdom, kunne ikke kontrolleres. Udvidet opfølgning af forsøgspersoner, der oprindeligt blev inkluderet i NCKP-effektforsøget, viste ingen øget risiko for reaktiv luftvejssygdom blandt Prevnar®- modtagere. Generelt understøtter studiets resultater den tidligere beskrevne sikkerhedsprofil for Prevnar®.

[41,42]

INDTASTNING AF BIVIRKENDE HÆNDELSER

Enhver mistænkt bivirkning efter immunisering skal indberettes af sundhedspersonalet til det amerikanske sundhedsministerium (DHHS). Det nationale program for kompensation for vaccineskader kræver, at producenten og lotnummeret på den administrerede vaccine registreres af sundhedspersonalet i vaccinemodtagerens permanente patientjournal (eller i en permanent logbog eller fil) sammen med datoen for vaccineadministrationen og navn, adresse og titel på den person, der administrerer vaccinen.

Machine Translated by Google

Det amerikanske sundhedsvæsen (DHHS) har etableret et system til rapportering af bivirkninger ved vacciner (VAERS) til at acceptere alle rapporter om formodede bivirkninger efter administration af enhver vaccine, herunder, men ikke begrænset til, den rapportering af hændelser, der kræves i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986. FDA's VAERS-websted er: http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm.

VAERS' gratisnummer til VAERS-formularer og information er 800-822-7967.43

OVERDOSERING

Der har været rapporter om overdosering med Prevnar®, herunder tilfælde af administration af en højere dosis end anbefalet og tilfælde af efterfølgende doser administreret tættere på den foregående dosis end anbefalet. De fleste individer var asymptomatiske. Generelt er bivirkninger rapporteret ved overdosering også blevet rapporteret ved anbefalede enkeltdoser af Prevnar®.

DOSERING OG ADMINISTRATION Kun til

intramuskulær injektion. ***Må ikke injiceres intravenøst.***

Dosis er 0,5 ml, der skal gives intramuskulært.

Da dette produkt er en suspension indeholdende et adjuvans, skal det rystes kraftigt umiddelbart før brug for at opnå en ensartet suspension i vaccinebeholderen. Vaccinen bør ikke anvendes, hvis den ikke kan resuspenderes.

Efter omrystning er vaccinen en homogen, hvid suspension.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner/produkter i samme sprøjte.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration (se **BESKRIVELSE).** Dette produkt bør ikke anvendes, hvis der findes partikler eller misfarvning.

Vaccinen skal injiceres intramuskulært. De foretrukne steder er den anterolaterale del af låret hos spædbørn eller deltoidmusklen i overarmen hos småbørn og små børn. Vaccinen bør ikke injiceres i glutealområdet eller områder, hvor der kan være en større nervestamme og/eller et blodkar. Før injektion skal huden på injektionsstedet renses og klargøres med et egnet bakteriedræbende middel. Efter indsættelse af nålen aspireres, og der ventes for at se, om der kommer blod i sprøjten, hvilket vil hjælpe med at undgå utilsigtet injektion i et blodkar. Hvis der kommer blod, trækkes nålen ud, og der forberedes til en ny injektion på et andet sted.

Vaccineplan

For spædbørn består immuniseringsserien med Prevnar® af tre doser på 0,5 ml hver, med cirka 2 måneders intervaller, efterfulgt af en fjerde dosis på 0,5 ml i alderen 12-15 måneder.
Den sædvanlige alder for den første dosis er 2 måneder, men den kan gives så tidligt som 6 uger. Det anbefalede doseringsinterval er 4 til 8 uger. Den fjerde dosis bør administreres i alderen cirka 12-15 måneder og mindst 2 måneder efter den tredje dosis.

Machine Translated by Google

Vaccinationsplan for spædbørn og småbørn				
Dosis:	Dosis 1*†	Dosis 2†	Dosis 3†	Dosis 4‡
Alder ved dosis:	2 måneder	4 måneder	6 måneder	12-15 måneder

* Dosis 1 kan gives allerede fra 6 ugers alderen.

† Det anbefalede doseringsinterval er 4 til 8 uger.

Den fjerde dosis bør administreres i alderen cirka 12-15 måneder og mindst 2 måneder efter den tredje dosis.

Tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn

For tidligere uvaccinerede ældre spædbørn og børn, som er over den alder, der kan opfyldes i henhold til den rutinemæssige spædbørnsplan, gælder følgende plan:31

Vaccinationsplan for tidligere uvaccinerede børn ÿ7 måneder	
Alder ved første dosis	**Samlet antal doser på 0,5 ml**
7-11 måneders alder	3*
12-23 måneders alder	2†
ÿ24 måneder til 9 år	1

* 2 doser med mindst 4 ugers mellemrum; tredje dosis efter etårsfødslen, adskilt fra den anden dosis med mindst 2 måneder. † 2 doser med mindst 2 måneders mellemrum.

(Se afsnittet **KLINISK FARMAKOLOGI** for de begrænsede tilgængelige immunogenicitetsdata og afsnittet **BIVIRKNINGER** for begrænsede sikkerhedsdata svarende til den tidligere nævnte vaccinationsplan for ældre børn).

Sikkerheds- og immunogenicitetsdata er enten begrænsede eller ikke tilgængelige for børn i specifikke højrisikogrupper for invasiv pneumokoksygdom (f.eks. personer med seglcelleanæmi, aspleni, HIV-inficerede).

LEVERES HVORDAN

Sprøjte, 1 dosis (10 pr. pakke) - NDC 0005-1970-50

CPT-kode 90669

OPBEVARING

MÅ IKKE FRYSES. OPBEVARES KØLIGT, VÆK FRA FRYSERUMMET, VED 2°C TIL 8°C (36°F TIL 46°F).

REFERENCER

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD m.fl. Bakteriel meningitis i USA i 1995. N Engl J Med. 1997; 337:970-6.

Machine Translated by Google

2. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, et al. Epidemiologi af invasive Pneumokoksygdom i det sydlige Californien: implikationer for design og udførelse af et effektforsøg med pneumokokkonjugatvacciner. J Infect Dis. 1996; 174:752-9.

3. Breiman R, Spika J, Navarro V m.fl. Pneumokokbakterieæmi i Charleston County. South Carolina. Arch Intern Med. 1990; 150:1401-5.

4. Levine O, Farley M, Harrison LH m.fl. Risikofaktorer for invasiv pneumokoksygdom hos børn: et populationsbaseret case-control-studie i Nordamerika. Pediatrics. 1999; 103:1-5.

5. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ m.fl. Treårig multicenterovervågning af systemiske pneumokokinfektioner hos børn. Pediatrics. 1998; 102:538-44.

6. Arditi M, Mason E, Bradley J m.fl. Treårig multicenterovervågning af pneumokokmeningitis hos børn: kliniske karakteristika og udfald relateret til penicillinfølsomhed og dexamethasonbrug. Pediatrics. 1998; 102:1087-97.

7. Shappert SM. Ambulante plejebesøg på lægekontorer, ambulant hospital afdelinger og akutmodtagelser: USA, 1997. National Center for Health Statistics. Vital Health Sat. 1999; 13(143):1-41.

8. Hall MJ, Lawrence L. Ambulant kirurgi i USA, 1996. Adv Data Vital Sundhedsstatistik 1998; 300:1-16.

9. Teele DW, Klein JO, Rosner B m.fl. Epidemiologi af mellemørebetændelse i løbet af de første syv leveår hos børn i Stor-Boston: et prospektivt kohortestudie. J Infect Dis. 1989; 160:83-94.

10. Shappert, SM. Klinikbesøg for mellemørebetændelse: USA, 1975-1990. Adv Data Vital Sundhedsstatistik 1992; 214:1-20.

11. Bluestone CD, Stephenson BS, Martin LM. Tiårig gennemgang af patogener forårsaget af mellemørebetændelse. Pædiatrisk infektionsmedicin J. 1992; 11: S7-S11.

12. Giebink GS. Mikrobiologien af mellemørebetændelse. Pediatr Infect Dis J. 1989; 8:S18-S20.

13. Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* forårsager mellemørebetændelse med højere feber og mere rødme af trommehinden end *Haemophilus influenzae* eller *Moraxella catarrhalis.* Pediatr Infect Dis J. 1999; 18:942-4.

14. Barnett ED, Klein JO. Problemet med resistente bakterier til behandling af akut mellemørebetændelse. Ped Clin North Am. 1995; 42:509-17.

15. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB m.fl. Serotypefordeling af *Streptococcus pneumoniae* -infektioner blandt førskolebørn i USA, 1978-1994: implikationer for udvikling af en konjugeret vaccine. J Infect Dis. 1995; 171:885-9.

Machine Translated by Google

16. Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K m.fl. Patogener forbundet med akut nedre luftvejsinfektion hos små børn. Pediatr Infect Dis J. 1984; 3:14-9.

17. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Terapi til børn med invasive pneumokokinfektioner. Pediatrics. 1997; 99:289-300.

18. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Hvilke pneumokok-serogrupper forårsager den mest invasive sygdom: implikationer for formulering og anvendelse af konjugatvacciner, del I. Klinisk infektionssygdom. 2000; 30:100-21.

19. Butler JC, Hoffman J, Cetron MS m.fl. Den fortsatte fremkomst af lægemiddelresistente *Streptococcus pneumoniae* i USA. En opdatering fra Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. J Infect Dis. 1996; 174:986-93.

20. Lederle Laboratories, Data på fil: D118-P8.

21. Black S, Shinefield H, Ray P m.fl. Effektivitet, sikkerhed og immunogenicitet af heptavalent pneumokokkonjugatvaccine hos børn. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195.

22. Lederle Laboratories, Data på fil: D118-P809.

23. Eskola J, Kilpi T, Palma A m.fl. Effektiviteten af en pneumokokkonjugatvaccine mod akut mellemørebetændelse. N Engl J Med. 2001; 344:403-409.

24. Fireman B, Black S, Shinefield H m.fl. Virkningen af pneumokokkonjugatvaccinen på mellemørebetændelse. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:10-16.

25. Lederle Laboratories, Data på fil: D118-P16.

26. Lederle Laboratories, data i arkivet: D118-P8-tillæg DTaP-immunogenicitet.

27. Shinefield HR, Black S, Ray P. Sikkerhed og immunogenicitet af heptavalent pneumokok-CRM197-konjugatvaccine hos spædbørn og småbørn. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18:757-63.

28. Lederle Laboratories, Data på fil: D118-P12.

29. Rennels MD, Edwards KM, Keyserling HL m.fl. Sikkerhed og immunogenicitet af heptavalent pneumokokvaccine konjugeret til CRM197 hos spædbørn i USA. Pædiatri. 1998; 101(4):604-11.

30. Lederle Laboratories, Data på fil: D118-P3.

31. Lederle Laboratories, Data on File: Integreret resumé af catch-up.

32. Rapport fra Udvalget for Infektionssygdomme, 24. udgave. Elk Grove Village, IL: Amerikansk Akademi for Pædiatri. 1997; 31-3.

Machine Translated by Google

33. Opdatering: Bivirkninger, bivirkninger, kontraindikationer og forholdsregler ved vaccine. MMWR. 1996; 45 (RR-12):1-35.

34. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse. Generelle anbefalinger om immunisering. Anbefalinger fra Det Rådgivende Udvalg for Immuniseringspraksis (ACIP) og Det Amerikanske Akademi for Familielæger (AAFP). MMWR. 2002; 51(RR-2):1-36.

35. Wyeth, Data i arkivet: Endelig klinisk studierapport D140-P1.

36. Wyeth, Data i arkivet: Endelig klinisk studierapport MMR100495.

37. Wyeth, Data i arkivet: Endelig klinisk studierapport, Tillæg MMR100495: Varicella-immunogenicitet.

38. Wyeth, Data i arkivet: Endelig klinisk studierapport 0887X-100722.

39. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Kombineret skema for 7-valent pneumokokkonjugatvaccine efterfulgt af 23-valent pneumokokvaccine hos børn og unge voksne med seglcelleanæmi. *J Pediatr.* 1998;103:275-278.

40. Fawcett HA, Smith NP. Granulom på injektionsstedet forårsaget af aluminium. Archives Dermatology. 1984; 120:1318-22.

41. Wyeth, Data i arkivet: Endelig klinisk studierapport 100494.

42. Wyeth, Data i arkivet: Tillæg 1: Endelig klinisk studierapport 100494.

43. System til rapportering af bivirkningsrapporter ved vacciner – USA. MMWR. 1990; 39:730-3.

Dette produkts etiket kan være blevet opdateret. For den aktuelle indlægsseddel og yderligere produktinformation, besøg venligst www.wyeth.com eller ring gratis til vores medicinske kommunikationsafdeling på 1-800-934-5556.

Wyeth®

Fremstillet af:
Wyeth Pharmaceuticals Inc.
Philadelphia, PA 19101
Amerikansk regeringslicens nr. 3

W10430C010
ET01
Rev. 10/08